

## Osteoporosis: ¿Diagnóstico o signo de sospecha?

M.D. Lorente, C. Marginet, P. Pujante

*Departamento de Endocrinología y Nutrición. Clínica Universitaria  
Facultad de Medicina. Universidad de Navarra*

### Correspondencia:

Dra. Carolina Marginet

C/ Abad Escarrer 19 B1. 17300 Blanes. Girona

(cmarginet@alumni.unav.es)

Dra. M<sup>a</sup> Dolores Lorente

C/ Los Huertos 33 4º 1. 04860 Olula del Río. Almería

(mlmartinez@alumni.unav.es)

### Resumen

**Objetivo:** Se presenta un caso clínico de un paciente varón de 52 años que acude a consulta de Neurología por referir en los últimos meses deterioro progresivo del estado general con deterioro cognitivo, especialmente de memoria y funciones ejecutivas, debilidad proximal en las cuatro extremidades, dolor en zona lumbar y disminución de 10 cm de talla. Se realizó una densitometría ósea siendo diagnosticado de osteoporosis precoz.

**Resultados/conclusión:** En la analítica se objetivó aumento del cortisol libre en orina (1725 g/24h), con ACTH detectable (89 pg/ml) compatible con síndrome de Cushing ACTH-dependiente. Se realizaron pruebas para diferenciar un posible origen hipofisario o ectópico realizándose un cateterismo de senos petrosos (CSPI) dado que se trata de la prueba con mayor sensibilidad demostrada.

**Palabras clave:** Osteoporosis precoz, Síndrome de Cushing, cateterismo senos petrosos

### Summary

**Purpose:** we present the case of a fifty-year-old male who presented at the Neurology Service. During the previous months he had noticed progressive cognitive deterioration, and particularly a loss of memory and executive abilities, as well as proximal weakness of the four limbs and lumbar tenderness. He had lost ten centimetres of height. A bone densitometry was performed, which showed early osteoporosis.

**Results/conclusions:** the laboratory results showed an increase in urine cortisol excretion (1725 g/24h), with detectable plasma ACTH concentration (89 pg/ml), suggesting ACTH-dependent Cushing's syndrome. Additional tests were run in order to determine a hypothalamic or ectopic location of the syndrome. To this end, a bilateral inferior petrosal sinus sample (BIPSS) was performed for ACTH determination. BIPSS is the test that has been proven to have the best sensitivity to achieve differential diagnosis of ACTH-dependent Cushing's syndrome

**Key words:** Precocious osteoporosis, Cushing's Syndrome, petrosal sinus sample

### Introducción

La osteoporosis es la enfermedad metabólica ósea más frecuente caracterizada por masa ósea baja y deterioro de la microarquitectura del tejido óseo. Se trata de una enfermedad silenciosa cuya manifestación clínica se caracteriza por la aparición de fracturas. Entre los factores de riesgo relacionados con esta pérdida se incluyen causas genéticas, nutricionales, fármacos y enfermedades endocrinometabólicas.

### Observación clínica

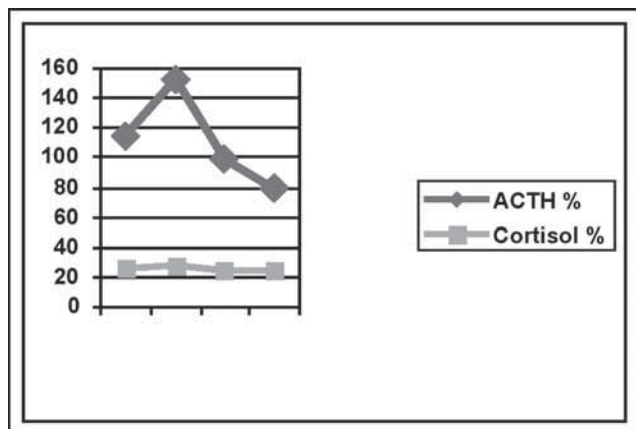
Paciente varón de 52 años que acude a consulta por deterioro del estado general de tres meses de evolución en el contexto de una fractura vertebral previa. Refería pérdida de memoria y debilidad proximal de las cuatro extremidades por lo que fue remitido al servicio de Neurología. En la exploración física se objetivó un Índice de Masa Corporal de 27 kg/m<sup>2</sup> (sobrepeso de predominio troncular), con tensión arterial sistólica de 160/80 mmHg. La auscultación cardíaca y pulmonar fueron compatibles con la normalidad. Pre-

sentaba por otra parte edemas con fovea en extremidades inferiores así como una leve atrofia dérmica sin estrías. Lo que más llamaba la atención fue una disminución de diez centímetros de talla y una importante miopatía proximal en cintura pelviana que junto con el antecedente personal que refería el paciente de aplastamiento vertebral determinó su valoración por el departamento de Endocrinología. Se le realizó una densitometría ósea lumbar (T-score - 3,1 DE) siendo diagnosticado de osteoporosis. Desde hace unos años se ha reconocido que la osteoporosis en los hombres representa un importante problema de salud pública (Tabla 1), ya que una séptima parte de las fracturas vertebrales y de una cuarta a una quinta parte de todas las fracturas de cadera ocurre en los hombres, causando una importante morbimortalidad<sup>1</sup>.

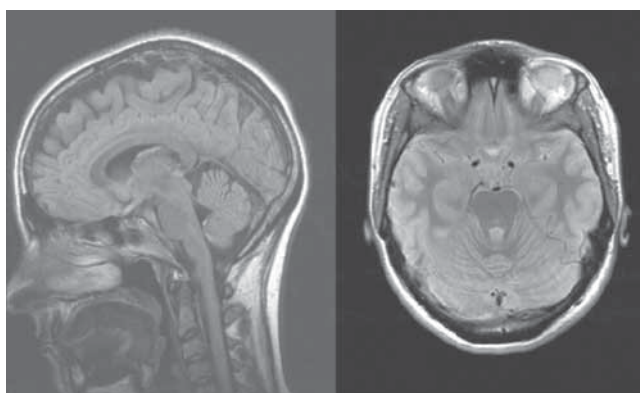
Entre las pruebas complementarias realizadas cabría destacar los siguientes resultados: Testosterona total baja (1,31 ng/ml VN: 3-10 ng/ml), LH, FSH y PRL fueron normales. Hormonas tiroideas dentro de la normalidad; Calcio en sangre 8,2 mg/dl; Glucosa: 99 mg/dl; CLU: 1725 mcg/24 (VN 20-100 mcg/24h) y ACTH detectable: 89 pg/ml (VN 10-55 pg/ml) compatible con Síndrome de Cushing ACTH-dependiente.

**Tabla 1.** Impacto de la osteoporosis en el varón

- 2 millones de varones americanos pueden tener osteoporosis.
- En 1996 hubo 80.000 fracturas de cadera en los varones americanos.
- Alrededor de 550.000 varones españoles tienen osteoporosis.
- El riesgo de por vida para la fractura de cadera es en el varón del 6% a la edad de 50 años.
- El 36% de los varones con fractura de cadera mueren en el año siguiente.
- Se espera que el número de varones con osteoporosis aumente un 20% para 2015.

**Figura 1.** Representación de las concentraciones de ACTH y cortisol tras estimulación con 100 mcg de CRH**Tabla 2.** Variación en % de la concentración basal de cortisol en el test de CRH. Como se observa, el valor de ACTH fue menor al 50% y el de cortisol menor al 20%.

	30 minutos	60 minutos	90 minutos
ACTH	33%	-13%	-30%
Cortisol	9%	-2%	-2%

**Figura 2.** Imágenes de resonancia magnética del área hipotálamo-hipofisario, demostrando normalidad

A la vista de los resultados obtenidos se le realizaron curvas de ACTH y cortisol tras estimulación con 100 mcg de CRH humana por vía intravenosa en la que no se objetivó estimulación significativa (Fig. 1) Se debe exigir una respuesta de ACTH mayor del 50% y mayor del 20% en el caso del cortisol (Tabla 2). Sin embargo, en la determinación de cortisol tras el test de supresión con 8 mg de dexametasona los valores obtenidos fueron positivos (cortisol 3,13 mcg/dl), es decir, eran inferiores al 50% del valor del cortisol basal, por lo que podemos decir que había supresión.

### Cateterismo de senos petrosos inferiores

Ante la controversia de los resultados obtenidos se decidió realizar una resonancia magnética para descartar un posible origen hipofisario en la que no se objetivó ningún signo de patología. (Fig 2)

A la vista de los resultados se realizó un cateterismo de senos petrosos inferiores (CSPI) dado que se trata de la prueba diagnóstica con mayor sensibilidad demostrada para diferenciar un posible origen hipofisario o ectópico<sup>2</sup> (Fig. 3).

- Gradiente periférico - petroso derecho: 1.16 < 3
- Gradiente periférico - petroso izquierdo: 1.10 < 3
- Gradiente máximo tras administración hCRH periférico - petroso: 1.30

Se obtuvieron muestras de los senos petrosos y de venas periféricas en estado basal y tras administración intravenosa de hCRH a los 5 y a los 10 minutos. Se hallaron los gradientes periférico-petrosos derechos e izquierdos y el gradiente máximo

**Figura 3.** Imagen del cateterismo en senos petrosos inferiores

Los resultados que se obtuvieron del cateterismo fueron los siguientes:

	Basal -3 min.	Basal	5 min.	10 min.
Periférico	109 pg/ml	115 pg/ml	140 pg/ml	153 pg/ml
Izquierdo	117 pg/ml	134 pg/ml	170 pg/ml	181 pg/ml
Derecho	120 pg/ml	127 pg/ml	185 pg/ml	181 pg/ml

tras administración de hCRH obteniéndose en ambos casos un ratio menor de tres confirmando el origen ectópico del Sd. de Cushing.

Tras estos resultados se procedió a la búsqueda del foco ectópico productor de ACTH. Entre las posibles causas más significativas incluidas en el diagnóstico diferencial se encontraban el carcinoma de pulmón y los tumores neuroendocrinos<sup>3</sup>. (Tabla. 3)

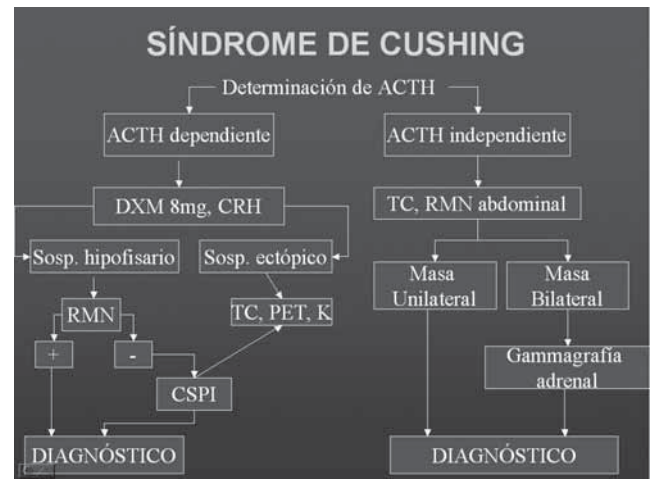
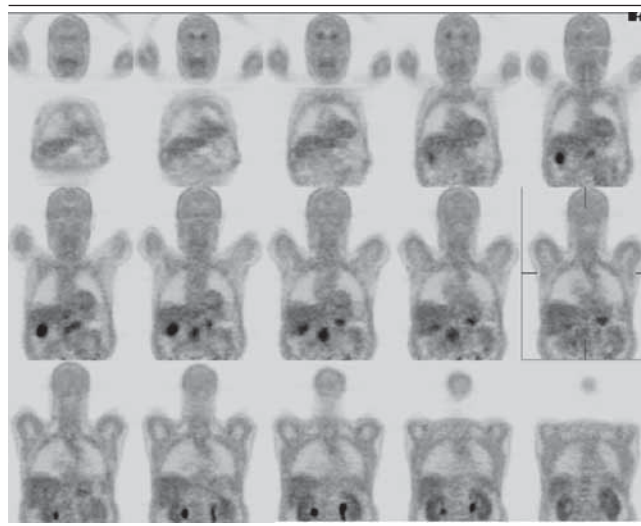
Para descartar estas posibles causas se le realizó la siguiente analítica: Calcitonina compatible con la normalidad; Epinefrina en orina 24 h: 54.57 mcg/24h (VN 0-20 mcg/24h); CA 125: 41.6 UI/ml (VN menor de 35 UI/ml); CA 19.9: 36.6 UI/ml (VN menor de 37 UI/ml); K: 3.0 mEq/l (VN 3,5-5 mEq/l); 5 hidroxiindolacético en orina de 24 horas: 35,32 mg/ml (VN menor 10mg/ml), la elevación de esta última orientó a un posible tumor carcinoide. Además se llevaron a cabo pruebas de imagen:

**Tabla 3.** Principales etiologías de tumores secretores de ACTH

Tumor secretor de ACTH	n
Carcinoide pulmonar	35
Tumor neuroendocrino	13
Desconocido	17
Gastrinoma	6
Carcinoide tímico	5
Feocromocitoma	5
Cáncer de células pequeñas pulmón	3
Carcinoma medular de tiroides	2

Gammagrafía con análogos de somatostatina (Octreoscan): que fue normal; Colonoscopia: normal hasta ciego; Gastroscopia: mucosa gástrica antral con gastritis crónica. Mucosa duodenal normal. No metaplasia intestinal; Ecoendoscopia: parénquima con estructura homogénea sin identificar lesión focal ni difusa sugestiva de pancreatopatía; Broncoscopia: citologías normales; PET con Fluorodopa: no se aprecian depósitos hipercaptantes (Fig. 4). El PET con fluorodopa es especialmente útil en tumores de origen neuroendocrino<sup>4</sup>.

**Figura 4.** Pet con Fluorodopa



La orientación de las pruebas fue hacia la localización del tumor carcinoide que no se logró encontrar. En la actualidad el paciente se encuentra en estudio mediante técnicas de imagen con el fin de intentar identificar la lesión responsable de la hipersecreción de ACTH.

Con el fin de controlar la sintomatología el tratamiento farmacológico indicado es: Metopirona 500mg cada 4h; Olmesartan 40mg/día; Nifedipino 30mg/día; Ion potasio 975mg cada 8 horas; Carbonato cálcico 1500mg cada 12 horas; Alendronato sódico 70mg/sem; Como posibles tratamientos alternativos cabría plantearse: •adrenalectomía bilateral o Metopirona o Ketoconazol.

### Evolución

Tras el tratamiento actual se ha conseguido disminuir las cifras de cortisol (CLU: 600 mcg/24h) si bien permanecen elevados. El paciente refiere sensación de mejoría de los síntomas.

### Comentario

La osteoporosis es una enfermedad frecuente, que afecta ala microestructura trabecular y a la densidad mineral ósea. La prevalencia es superior en mujeres, no estando tan bien definidos los criterios diagnósticos en el varón. Ante la evidencia de un cuadro de osteoporosis en varón a edad temprana es imprescindible descartar causas secundarias de la misma entre las que destacan las endocrinológicas como el síndrome de Cushing en este caso de origen ectópico. La prevalencia de osteoporosis en pacientes adultos con síndrome de Cushing es aproximadamente del 50%

Por último proponemos el siguiente algoritmo diagnóstico como herramienta para el manejo clínico de este tipo de casos<sup>5</sup>.

### Bibliografía

1. Diaz Curiel M. FHOEMO, Madrid 2001 3-13.
2. Nieman LK, Oldfield EH et al. N Engl J Med. 1991; 325:89.
3. Ilias et al. J Clin Endocrinol Metab. 2005; 90:4955-4962.
4. Maldonado A.; Suárez J.P. et al. Oncología, 2003; 26: 23-30.
5. Santos S.; Salvador J. Endocrinología y Nutrición 2007 (en prensa).